

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号
特開2000-143510
(P2000-143510A)

(43) 公開日 平成12年5月23日 (2000. 5. 23)

(51) Int.Cl. ⁷	識別記号	F I	テーマコード* (参考)
A 6 1 K 31/404		A 6 1 K 31/40	6 0 7 4 C 0 8 6
A 6 1 P 29/00		31/00	6 2 9
43/00			6 4 3 L
A 6 1 K 31/435		31/435	
// (A 6 1 K 31/435			

審査請求 未請求 請求項の数 3 O L (全 7 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願平10-324778

(22) 出願日 平成10年11月16日 (1998. 11. 16)

(71) 出願人 000002819

大正製薬株式会社

東京都豊島区高田 3 丁目 24 番 1 号

(72) 発明者 真鍋 栄一郎

東京都豊島区高田 3 丁目 24 番 1 号 大正製
薬株式会社内

(74) 代理人 100074114

弁理士 北川 富造

F ターム (参考) 4C086 AA01 AA02 BC15 BC21 BC90

MA02 MA04 MA63 NA11 ZA08

ZA94

(54) 【発明の名称】 外用組成物

(57) 【要約】

【課題】 肩こりおよび腰痛に対して高い治療効果を有する外用組成物を提供すること。

【解決手段】 (A) アントラニル酸系、フェニル酢酸系、インドール系、プロピオン酸系、ピラゾロン系、ベンゾサイアジン系およびスルホンアミド系のいずれかの消炎鎮痛薬の少なくとも 1 種、および (B) エペリゾン若しくはトルペリゾン又はそれら塩類、を配合した外用組成物。

【特許請求の範囲】

【請求項1】(A) アントラニル酸系、フェニル酢酸系、インドール系、プロピオン酸系、ピラゾロン系、ベンゾサイアジン系およびスルホンアミド系のいずれかの消炎鎮痛薬の少なくとも1種、および(B) エペリゾン若しくはトルペリゾン又はそれら塩類、を配合した外用組成物。

【請求項2】(A) の消炎鎮痛薬がインドメタシンである請求項1記載の外用組成物。

【請求項3】消炎鎮痛薬1重量部に対して、エペリゾン若しくはトルペリゾン又はそれら塩類の配合量が0.1～10重量部である、請求項1または2に記載の外用組成物。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、肩こりおよび腰痛に対して治療効果の高い外用組成物に関する。

【0002】

【従来の技術】肩こりおよび腰痛に対する外用治療には、種々の消炎鎮痛薬が用いられている。最近では、従来から汎用されているサリチル酸やサリチル酸メチル等のいわゆる刺激型消炎鎮痛薬のほかにアントラニル酸系、フェニル酢酸系、インドール系、プロピオン酸系、ピラゾロン系、ベンゾサイアジン系およびスルホンアミド系等の消炎鎮痛薬を配合した外用剤が注目され、これらは経皮吸収型消炎鎮痛薬と言われおり、中でもインドメタシン、ケトプロフェン、フルルビプロフェン、フェンブフェン、ピロキシカム等を配合した経皮吸収型消炎鎮痛薬が開発されている。

【0003】一方、エペリゾン若しくはトルペリゾン又はそれら塩類は痙性麻痺に基づく諸症状の他、頸肩腕症候群、肩関節周囲炎、腰痛症等の疾患による筋緊張状態の改善剤等として知られている。経皮投与についても検討され、エペリゾン若しくはトルペリゾン又はそれら塩類の皮膚透過性を良好にする基剤として、炭素数8～12の脂肪酸のモノグリセライド又は／及び炭素数12～18の脂肪族アルコールの乳酸エステルの配合が開示されている(特開平1-52716)。

【0004】

【発明が解決しようとする課題】本発明の目的は、肩こりおよび腰痛に対して治療効果の高い外用組成物を提供することにある。

【0005】

【課題を解決するための手段】本発明者らは、肩こりおよび腰痛に対して治療効果を高める外用組成物の開発を目的に研究を重ねた結果、消炎鎮痛薬にエペリゾン若しくはトルペリゾン又はそれら塩類を配合すると、消炎鎮痛薬の皮膚透過性をエペリゾン若しくはトルペリゾン又はそれら塩類が高めることを見出し、本発明を完成するに至った。

【0006】即ち、本発明は、(A) アントラニル酸系、フェニル酢酸系、インドール系、プロピオン酸系、ピラゾロン系、ベンゾサイアジン系およびスルホンアミド系のいずれかの消炎鎮痛薬の少なくとも1種、および(B) エペリゾン若しくはトルペリゾン又はそれら塩類、を配合した外用組成物に関する。

【0007】

【発明の実施の形態】本発明における消炎鎮痛薬は、フェナム酸などのアントラニル酸系、ジクロフェナック、フェンブフェンなどのフェニル酢酸系、インドメタシンなどのインドール系、ケトプロフェン、フルルビプロフェンなどのプロピオン酸系、フェニルブタゾンなどのピラゾロン系、ピロキシカムなどのベンゾサイアジン系、ニメスライドなどのスルホンアミド系などである。中でも、特にインドメタシンが好ましい。

【0008】本発明における消炎鎮痛薬の配合量は、組成物中(エアゾールのときは原液中、貼付剤のときは膏体中)0.1～5重量%が好ましく、特に消炎鎮痛薬がインドメタシンである場合には、0.3～3重量%が好ましい。消炎鎮痛薬の配合量が0.1重量%未満であると、組成物の消炎鎮痛効果が十分に発揮できない恐れがある。また、5重量%を越えて配合すると、消炎鎮痛薬が特にインドメタシンの場合には、溶解性から結晶の析出量が増加し、例えば貼布剤としたときには付着性が低下し、さらに副作用が懸念されるなど、製剤化の際や副作用の点で問題が生じる。

【0009】本発明におけるエペリゾン若しくはトルペリゾン又はそれら塩類の配合量は、組成物中(エアゾールのときは原液中、貼付剤のときは膏体中)0.1～10重量%が好ましく、さらに好ましくは0.3～5重量%が好ましい。薬物の配合量が0.1重量%未満であると、経皮吸収促進効果が十分に発揮できない恐れがある。また、10重量%を越えて配合すると、副作用が懸念されるなど、製剤化の際や副作用の点で問題が生じる。

【0010】本発明における消炎鎮痛薬に対するエペリゾン若しくはトルペリゾン又はそれら塩類との配合比は、経皮吸収促進作用と密接に関連しており製剤設計上重要である。その配合比は、消炎鎮痛薬1重量部に対して0.1～10重量部が好ましい。この配合比が0.1重量部未満であると、経皮吸収促進効果が十分に発揮できない恐れがある。また、10重量部を越えて配合すると、製剤のバランスが崩れ、製剤化が困難である。特に消炎鎮痛薬がインドメタシンである場合、インドメタシン1重量部に対して0.1～5重量部が好ましい。

【0011】本発明の外用組成物のpHは、配合される薬剤の安定性の点からpH3.5～7.0の範囲が好ましく、pH4.0～6.5の範囲がさらに好ましい。また、本発明の外用組成物は、通常外用剤に用いられる剤型として使用することができ、液剤、クリーム剤、軟膏

剤、ゲル剤、貼付剤、エアゾール剤などがあげられ、これらは日本薬局方などに記載されている通常の方法に従って製造することができる。

【0012】本発明の外用組成物は、基剤成分として水や低級アルコール（メタノール、エタノール、変性エタノール、イソプロピルアルコールなど）の他に、溶解補助剤、界面活性剤、乳化安定剤、ゲル化剤を適宜使用することができる。また、香料や色素などを本発明の効果が損なわれない範囲で配合することもできる。

【0013】さらに、本発明の外用組成物は、使用目的によっては血管拡張剤、副腎皮質ホルモン、角質溶解

剤、保湿剤、殺菌剤、抗酸化剤、清涼化剤を適宜配合することができる。

【0014】

【発明の効果】本発明により、肩こりおよび腰痛に対して治療効果の高い外用組成物を提供することが可能になった。

【0015】

【実施例】以下、実施例および試験例を示し、本発明をさらに具体的に説明する。

【0016】

実施例1（外用液剤）

（成分）	（配合量 W/V%）
インドメタシン	1.0
塩酸エペリゾン	2.0
アジピン酸ジイソプロピル	5.0
ミリスチン酸イソプロピル	3.0
グリセリン	2.0
ポリオキシエチレンアルキルエーテル	3.0
変性エタノール	45.0
精製水	全100ml

上記成分を攪拌し、均一に溶解させ外用液剤を得た。

【0017】

実施例2（クリーム剤）

（成分）	（配合量 W%）
インドメタシン	1.0
塩酸エペリゾン	2.0
中鎖脂肪酸トリグリセリド	20.0
アジピン酸ジイソプロピル	5.0
プロピレングリコール	12.0
ポリオキシエチレンソルビタン	
モノステアレート	6.0
ソルビタンモノステアレート	3.0
グリセリンモノステアレート	8.0
精製水	全100g

上記成分を用いて、乳化剤製造の常法によりクリーム剤を製造した。

【0018】

実施例3（ゲル剤）

（成分）	（配合量 W%）
インドメタシン	0.5
塩酸エペリゾン	1.0
ポリエチレングリコール	
モノステアレート	5.0
アジピン酸ジイソプロピル	3.0
1,3-ブチレングリコール	8.0
ポリビニルピロリドン	0.5
カルボキシビニルポリマー	1.5
ジイソプロパノールアミン	適量
変性エタノール	30.0
精製水	全100g

上記成分について、ゲル剤製造の常法により外用ゲル剤

を製造した。

【0019】

実施例4 (貼付剤)

(成分)	(配合量 W%)
インドメタシン	0.5
塩酸エペリゾン	1.0
ポリオキシエチレンソルビタン モノオレエート	1.0
プロピレングリコール	5.0
ポリアクリル酸	7.0
ポリアクリル酸ナトリウム	6.0
無水ケイ酸	1.0
酒石酸	0.5
アルミニウムグリシネート	適量
水酸化アルミニウム	適量
精製水	全100g

上記成分について、貼付剤製造の常法により貼付剤を製造した。

【0020】

実施例5 (エアゾール剤)

(成分)	(配合量 W%)
インドメタシン	1.4
塩酸エペリゾン	2.0
ポリオキシエチレンソルビタン トリステアレート	1.2
アジピン酸ジイソプロピル	2.0
1,3-ブチレングリコール	1.2
エタノール	20.0
精製水	12.2
イソペンタン	10.0
液化石油ガス	3.0
ジメチルエーテル	47.0

上記成分について、エアゾール剤製造の常法により外用エアゾール剤を製造した。

【0021】

実施例6 (貼付剤)

(成分)	(配合量 W%)
ケトプロフェン	0.5
塩酸エペリゾン	2.0
ポリオキシエチレンソルビタン モノオレエート	1.0
プロピレングリコール	5.0
ポリアクリル酸	7.0
ポリアクリル酸ナトリウム	6.0
無水ケイ酸	1.0
酒石酸	0.5
アルミニウムグリシネート	適量
水酸化アルミニウム	適量
精製水	全100g

上記成分について、貼付剤製造の常法により外用貼付剤を製造した。

【0022】

実施例7 (貼付剤)

(成分)	(配合量 W%)
------	----------

フルルビプロフェン	0.5
塩酸エペリゾン	2.0
ポリオキシエチレンソルビタン	
モノオレエート	1.0
プロピレングリコール	5.0
ポリアクリル酸	7.0
ポリアクリル酸ナトリウム	6.0
無水ケイ酸	1.0
酒石酸	0.5
アルミニウムグリシネート	適量
水酸化アルミニウム	適量
精製水	全100g

上記成分について、貼付剤製造の常法により外用貼付剤を製造した。 【0023】

実施例8 (貼付剤)	
(成分)	(配合量 W%)
フェンブフェン	0.5
塩酸エペリゾン	3.0
ポリオキシエチレンソルビタン	
モノオレエート	1.0
プロピレングリコール	5.0
ポリアクリル酸	7.0
ポリアクリル酸ナトリウム	6.0
無水ケイ酸	1.0
酒石酸	0.5
アルミニウムグリシネート	適量
水酸化アルミニウム	適量
精製水	全100g

上記成分について、貼付剤製造の常法により外用貼付剤を製造した。 【0024】

実施例9 (貼付剤)	
(成分)	(配合量 W%)
ピロキシカム	0.5
塩酸エペリゾン	2.0
ポリオキシエチレンソルビタン	
モノオレエート	1.0
プロピレングリコール	5.0
ポリアクリル酸	7.0
ポリアクリル酸ナトリウム	6.0
無水ケイ酸	1.0
酒石酸	0.5
アルミニウムグリシネート	適量
水酸化アルミニウム	適量
精製水	全100g

上記成分について、貼付剤製造の常法により外用貼付剤を製造した。 【0026】 実施例11

【0025】 実施例10

実施例1の塩酸エペリゾンを塩酸トルペリゾン2.0W/V%に変更した処方では実施例1と同様の方法で外用液剤を得た。

実施例4の塩酸エペリゾンを塩酸トルペリゾン1.0W%に変更した処方では実施例4と同様の方法で貼付剤を得た。

【0027】 実施例12

実施例5の塩酸エペリゾンを塩酸トルペリゾン2.0W

%に変更した処方では実施例5と同様の方法で貼付剤を得た。

【0028】実施例13

実施例6の塩酸エペリゾンを経酸トルペリゾン1.0W%に変更した処方では実施例6と同様の方法で貼付剤を得た。

【0029】実施例14

実施例7の塩酸エペリゾンを経酸トルペリゾン1.0W%に変更した処方では実施例7と同様の方法で貼付剤を得た。

【0030】実施例15

実施例8の塩酸エペリゾンを経酸トルペリゾン1.0W%に変更した処方では実施例8と同様の方法で貼付剤を得た。

【0031】実施例16

実施例9の塩酸エペリゾンを経酸トルペリゾン1.0W%に変更した処方では実施例9と同様の方法で貼付剤を得た。

【0032】比較例1

実施例1から塩酸エペリゾンを除き、精製水で全量調製した処方では実施例1と同様の方法により比較用液剤を得た。

【0033】比較例2

実施例1からインドメタシンを除き、精製水で全量調製した処方では実施例1と同様の方法により比較用液剤を得た。

【0034】比較例3

実施例1からインドメタシンおよび塩酸エペリゾンを除き、精製水で全量調製した処方では実施例1と同様の方法

により比較用液剤を得た。

【0035】試験例1（薬物の皮膚透過試験）（真鍋栄一郎ほか、薬剤学、58（1）、10～16（1998））

雄性ヘアレスラット（7週齢）の腹部の皮膚を、ペントバルビタールナトリウム麻酔下（50mg/kg i.p.）で摘出した。摘出した皮膚を、あらかじめ37℃に保った有効拡散面積0.95cm²の2チャンバー横型拡散セルにはさんだ。ドナー（角質層）側セルに、被験試料（実施例1、比較例1）を2.5mLを加えた。レシーバー（真皮層）側セルには1/15M等張リン酸緩衝液2.5mLを加え、経時的にレシーバー側から一定量のサンプル溶液を採取し、その都度同量の緩衝液を加えて容量を一定に保った。採取したサンプル中のインドメタシン量を測定して、薬物皮膚透過性を調べた。その結果を図1に示した。

【0036】図1から明らかなように塩酸エペリゾンはインドメタシンの皮膚透過量を増大させた。

【0037】試験例2（肩こり改善試験）

実施例1および比較例1～3で得られた製剤について、肩こりを訴える患者10名を対象に有効性アンケート試験を行った。用法・用量としては、1日4回を限度として、適量を患部に塗擦した。投与終了時に投与開始時と比較した肩こり症状改善度を「著明改善」、「中等度改善」、「軽度改善」、「不変」、「悪化」の5段階で評価した。結果は表1に示したように、顕著な効果が認められた。

【0038】

【表1】

表1

検 体	人 数				
	著名改善	中等度改善	軽度改善	不 変	悪 化
実施例1	3	5	2	0	0
比較例1	0	2	5	2	1
比較例2	0	3	3	4	0
比較例3	0	0	2	5	3

【図面の簡単な説明】

【図1】インドメタシン皮膚透過量の時間的推移を示した図である。

【図1】

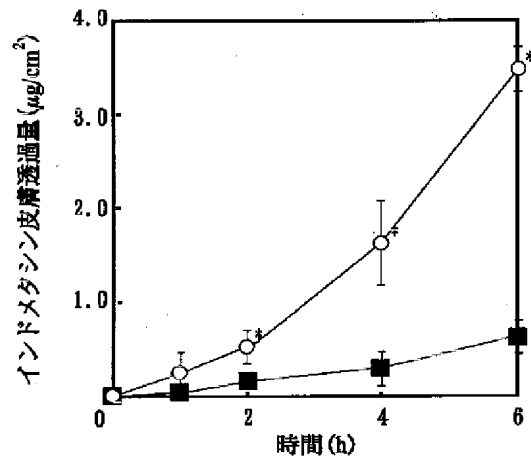


図 1 インドメタシン皮膚透過量の時間推移
○；実施例 1， ■； 比較例 1.
各々の値は 6 試験の平均値と標準偏差 (S.D.) を示す.
*は危険率 (P) が 0.05 未満で両者が有意に異なることを示す.

フロントページの続き

(51) Int. Cl.⁷
A 6 1 K 31:40)

識別記号

F I

(参考)